

# Über tuberkulostatisch wirksame Metallkomplexbildner

---

## Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der  
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

LOUIS JACQUES MÜSLIN  
aus Basel

BASEL  
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.  
1953



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41507223\\_0086](https://archive.org/details/IA41507223_0086)

# Über tuberkulostatisch wirksame Metallkomplexbildner

---

Verkürzte Fassung der

## INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der  
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Universität Basel

von

LOUIS JACQUES MÜSLIN  
aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1953

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen  
Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Erlenmeyer  
und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 1. Juli 1952.

Prof. Dr. W. Kuhn.  
Dekan.

Herrn *Louis Jacques Müslin* wurde von der Philosophisch-  
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am  
1. Juli 1952 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 1. Juli  
1952 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die  
vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*Über tuberkulostatisch wirksame Metallkomplexbildner*

kann eingesehen oder entliehen werden:

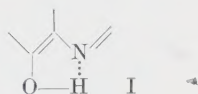
1. im Anorg. Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



## Über die tuberkulostatische Aktivität einiger *Schiff*'scher Basen.

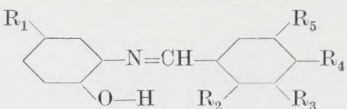
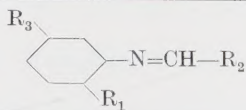
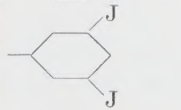
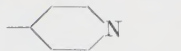
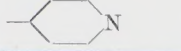
---

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über tuberkulostatisch aktive Verbindungen, denen die Gruppierung I



gemeinsam ist, berichten wir im folgenden über die Eigenschaften einiger *Schiff*'scher Basen, die durch Kondensation von aromatischen Aldehyden mit o-Aminophenol bzw. mit p-Chlor-o-aminophenol gewonnen wurden.

Tabelle 1.

|  |                                                                                                        |                                                                                     |                |                                  |                |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------|
| Substanz                                                                          | R <sub>1</sub>                                                                                         | R <sub>2</sub>                                                                      | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                   | R <sub>5</sub> | Tot. hemmende Konzentration |
| II <sup>1)</sup> . . . .                                                          | H                                                                                                      | H                                                                                   | H              | H                                | H              | m/ 50 000                   |
| III <sup>2)</sup> . . . .                                                         | H                                                                                                      | OH                                                                                  | H              | H                                | H              | m/200 000                   |
| IV <sup>3)</sup> . . . .                                                          | H                                                                                                      | H                                                                                   | H              | NO <sub>2</sub>                  | H              | m/200 000                   |
| V <sup>4)</sup> . . . .                                                           | H                                                                                                      | H                                                                                   | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | m/ 5 000                    |
| VI . . . .                                                                        | H                                                                                                      | H                                                                                   | H              | OCH <sub>3</sub>                 | H              | m/ 50 000                   |
| VII . . . .                                                                       | H                                                                                                      | H                                                                                   | H              | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H              | m/ 50 000                   |
| VIII . . . .                                                                      | H                                                                                                      | OH                                                                                  | H              | H                                | Br             | m/ 50 000                   |
| IX . . . .                                                                        | H                                                                                                      | OH                                                                                  | Cl             | H                                | Cl             | m/ 20 000                   |
| X . . . .                                                                         | H                                                                                                      | OH                                                                                  | Br             | H                                | Br             | m/300 000                   |
| XI . . . .                                                                        | H                                                                                                      | OH                                                                                  | J              | H                                | J              | m/100 000                   |
| XII <sup>5)</sup> . . .                                                           | Cl                                                                                                     | H                                                                                   | H              | H                                | H              | m/ 50 000                   |
| XIII . . . .                                                                      | Cl                                                                                                     | H                                                                                   | H              | NO <sub>2</sub>                  | H              | m/ 20 000                   |
| XIV . . . .                                                                       | Cl                                                                                                     | H                                                                                   | H              | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | m/ 20 000                   |
| XV . . . .                                                                        | Cl                                                                                                     | OH                                                                                  | H              | H                                | H              | m/ 5 000                    |
| XVI . . . .                                                                       | Cl                                                                                                     | OH                                                                                  | H              | H                                | Br             | m/ 20 000                   |
| XVII . . .                                                                        | Cl                                                                                                     | OH                                                                                  | Cl             | H                                | Cl             | m/ 5 000                    |
| XVIII . . .                                                                       | Cl                                                                                                     | OH                                                                                  | Br             | H                                | Br             | m/ 20 000                   |
| XIX . . . .                                                                       | Cl                                                                                                     | OH                                                                                  | J              | H                                | J              | m/100 000                   |
|  |                                                                                                        |                                                                                     |                |                                  |                |                             |
| Substanz                                                                          | R <sub>1</sub>                                                                                         | R <sub>2</sub>                                                                      | R <sub>3</sub> | Tot. hemmende Konzentration      |                |                             |
| XX <sup>6)</sup> . . . .                                                          | OCH <sub>3</sub>                                                                                       |  | H              | m/ 1 000                         |                |                             |
| XXI . . . .                                                                       | OCH <sub>2</sub> -  |  | H              | m/ 1 000                         |                |                             |
| XXII . . . .                                                                      | OCH <sub>2</sub> -  |  | H              | m/ 1 000                         |                |                             |
| XXIII <sup>7)</sup> . .                                                           | H                                                                                                      | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                      | H              | m/ 1 000                         |                |                             |
| XXIV . . . .                                                                      | OH                                                                                                     |  | H              | m/100 000                        |                |                             |
| XXV . . . .                                                                       | OH                                                                                                     |  | Cl             | m/ 50 000                        |                |                             |

<sup>1)</sup> A. Pictet & J. Ankersmit, A. **266**, 140 (1891).<sup>2)</sup> E. Haegle, B. **25**, 1755 (1892).<sup>3)</sup> F. G. Hoppe, Soc. **93**, 435 (1908).<sup>4)</sup> R. Möhlau & R. Adams, Z. Farben-Ind. **5**, 409 (1906).<sup>5)</sup> L. C. Raijford & J. Linsk, Am. Soc. **67**, 878 (1945).<sup>6)</sup> F. G. Pope & R. Fleming, Soc. **93**, 1917 (1908). <sup>7)</sup> H. Schiff, A. (Spl.) **3**, 353 (1865).

Die mit diesen Verbindungen bei der biologischen Prüfung mit Tbc (Stamm *Vallée*) in *Kirchner*-Nährlösung erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Angegeben ist die eine totale Hemmung bewirkende Konzentration.

Eine Charakterisierung der Spezifität wurde ermöglicht durch eine vergleichende biologische Prüfung der Verbindungen XX—XXII, in denen die OH-Gruppe der Struktur I alkyliert ist. Mit beiden Verbindungen konnte auch in Gegenwart von überschüssigen  $\text{Cu}^{++}$ -Ionen keine tuberkulostatische Aktivität beobachtet werden.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass Salicyliden-anilin, o-Oxy-azobenzol<sup>1)</sup> und Benzyliden-anilin (XXIII) in der gleichen Versuchsanordnung unwirksam sind.

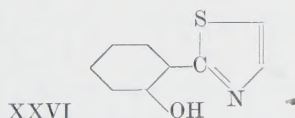
Dass ein Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zur Komplexsalzbildung und der biologischen Aktivität besteht, wurde deutlich durch Versuche, bei denen der Nährlösung  $\text{Cu}^{++}$  bzw.  $\text{Co}^{++}$ -Ionen zugefügt wurden (Tab. 2).

Tabelle 2.

| Tbc ( <i>Vallée</i> ), <i>Kirchner</i> -<br>Nährlösung | Total hemmende Konzentration |                              |                              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                                        | ohne Zusatz                  | + $\text{Cu}^{++}$<br>m/5000 | + $\text{Co}^{++}$<br>m/1000 |
| o-Aminophenol . . . . .                                | m/ 50 000                    | m/200 000                    | m/100 000                    |
| p-Nitrobenzyliden-o-aminophenol .                      | m/ 50 000                    | m/200 000                    | m/800 000                    |
| 4-Pyridal-o-aminophenol . . . .                        | m/100 000                    | m/200 000                    | m/200 000                    |

Während beim Oxin, das ebenfalls die Struktur I aufweist, ein Antagonismus zwischen  $\text{Cu}^{++}$  und  $\text{Co}^{++}$  in dem Sinne zu beobachten ist, dass  $\text{Cu}^{++}$  die tuberkulostatische Wirkung des Oxins erhöhen,  $\text{Co}^{++}$  die Wirkungssteigerung und auch die normale Wirkung abschwächen, bewirken, wie aus der Tab. 2 hervorgeht, bei den erwähnten *Schiff*'schen Basen sowie bei dem zum Vergleich untersuchten o-Aminophenol sowohl  $\text{Cu}^{++}$  als auch  $\text{Co}^{++}$  eine Verstärkung der tuberkulostatischen Aktivität.

Von Interesse ist die Beobachtung, dass 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI),



eine Verbindung, die mit Metallionen einen Sechsring ausbilden kann, auch in Gegenwart von  $\text{Cu}^{++}$  keine Wirksamkeit zeigt.

<sup>1)</sup> E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, *Helv.* **35**, 1736 (1952).

Tabelle 3.

|       |                                                                   | Summen-<br>formel     | Aus-<br>beute<br>% | Smp. °C | Mol.   | Ber.      |      |       | Gef.      |      |       | Umkrist.<br>aus     |
|-------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------|--------|-----------|------|-------|-----------|------|-------|---------------------|
|       |                                                                   |                       |                    |         |        | C         | H    | N     | C         | H    | N     |                     |
| VI    | Anisal-o-aminophenol . . . . .                                    | $C_{14}H_{13}O_3N$    | 79,5               | 91-92   | 227,25 | 73,99     | 5,77 | 6,16  | 74,15     | 5,63 | 6,14  | Äthanol             |
| VII   | 2-(p-Carbäthoxybenzyliden-<br>amino)-phenol . . . . .             | $C_{16}H_{15}O_3N$    | 88                 | 130     | 269,20 | 71,36     | 5,61 | 5,20  | 71,22     | 5,82 | 5,47  | Äthanol             |
| VIII  | 2-(5'-Bromsalicylidenamino)-<br>phenol . . . . .                  | $C_{13}H_{10}O_2NBr$  | 82,2               | 180     | 292,13 | 53,44     | 3,45 | 4,80  | 53,68     | 3,68 | 4,70  | Äthanol-<br>Wasser  |
| IX    | 2-(3',5'-Dichlorsalicylidenamino)-<br>phenol . . . . .            | $C_{13}H_9O_2NCl_2$   | 89,4               | 244     | 282,12 | 55,34     | 3,22 | 4,97  | 55,42     | 3,46 | 5,10  | Aceton              |
| X     | 2-(3',5'-Dibromsalicylidenamino)-<br>phenol . . . . .             | $C_{13}H_9O_2NBr_2$   | 56,7               | 247-249 | 371,04 | 42,08     | 2,45 | 3,78  | 42,37     | 2,60 | 3,98  | Aceton              |
| XI    | 2-(3',5'-Dijodsalicylidenamino)-<br>phenol . . . . .              | $C_{13}H_9O_2NJ_2$    | 45,2               | 218     | 465,05 | 33,57     | 1,95 | 3,01  | 33,59     | 1,95 | 3,10  | Äthanol             |
| XIII  | 4-Chlor-2-(4'-nitrobenzyliden-<br>amino)-phenol . . . . .         | $C_{13}H_9O_3N_2Cl$   | 68,8               | 208-210 | 276,68 | 56,43     | 3,28 | 10,13 | 56,50     | 3,47 | 10,17 | Benzol              |
| XIV   | 4-Chlor-2-(4'-dimethylamino-<br>benzylidenamino)-phenol . . . . . | $C_{13}H_{15}ON_2Cl$  | 45,5               | 154-156 | 274,74 | 65,57     | 5,50 | 10,20 | 65,79     | 5,71 | 10,05 | Methanol            |
| XV    | 4-Chlor-2-(salicylidenamino)-<br>phenol . . . . .                 | $C_{13}H_{10}O_2NCl$  | 56,7               | 158-159 | 247,68 | 63,04     | 4,07 | 5,66  | 63,20     | 4,14 | 5,54  | Äthanol             |
| XVI   | 4-Chlor-2-(5'-bromsalicyliden-<br>amino)-phenol . . . . .         | $C_{13}H_9O_2NClBr$   | 76,6               | 204     | 326,58 | 47,81     | 2,78 | 4,29  | 48,09     | 3,03 | 4,48  | Aceton              |
| XVII  | 4-Chlor-2-(3',5'-dichlorsalicyliden-<br>amino)-phenol . . . . .   | $C_{13}H_8O_2NCl_3$   | 88,4               | 274     | 316,57 | 49,32     | 2,55 | 4,42  | 49,33     | 2,75 | 4,55  | Aceton-<br>Wasser   |
| XVIII | 4-Chlor-2-(3',5'-dibromsalicyliden-<br>amino)-phenol . . . . .    | $C_{13}H_8O_2NClBr_2$ | 93,6               | 268-270 | 405,49 | 38,50     | 1,99 | 3,45  | 38,79     | 2,08 | 3,53  | Aceton-<br>Wasser   |
| XIX   | 4-Chlor-2-(3',5'-dijodsalicyliden-<br>amino)-phenol . . . . .     | $C_{13}H_8O_2NClJ_2$  | 95,9               | 248-250 | 499,50 | 31,26     | 1,61 | 2,80  | 31,52     | 1,58 | 3,07  | Aceton-<br>Wasser   |
| XXI   | 2-(4'-Nitrobenzylidenamino)-<br>phenol-benzyläther . . . . .      | $C_{20}H_{16}O_3N_2$  | 75                 | 103-104 | 332,34 | 72,28     | 4,85 | 8,43  | 72,26     | 4,68 | 8,48  | Äthanol             |
| XXII  | 2-(3',5'-Dijodsalicylidenamino)-<br>phenol-benzyläther . . . . .  | $C_{20}H_{15}O_2NJ_2$ | 46,7               | 154     | 555,17 | 43,27     | 2,72 | 2,52  | 43,31     | 2,81 | 2,52  | Benzol-<br>Methanol |
| XXIV  | 2-(4'-Pyridalamin)-phenol . . . . .                               | $C_{12}H_{10}ON_2$    | 88,1               | 168-170 | 198,22 | 72,71     | 5,09 | 14,13 | 72,71     | 5,37 | 14,09 | Essigester          |
| XXV   | 4-Chlor-2-(4'-pyridalamin)-<br>phenol . . . . .                   | $C_{12}H_9ON_2Cl$     | 70                 | 160-161 | 232,67 | Cl: 15,24 |      |       | Cl: 15,24 |      |       | Essigester          |

Dieses Thiazolderivat wurde durch Kondensation von Salicylsäure-thioamid mit Bromacetaldehyd gewonnen. Aus der Verbindung liess sich ein Kobalt- und ein Kupferkomplexsalz herstellen.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

*Schiff'sche Basen.* Molekulare Mengen der beiden Komponenten werden in Äthanol gelöst und je nach Reaktionsgeschwindigkeit noch kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen sind, soweit es sich um bisher unbekannte Verbindungen handelt, in Tab. 3 zusammengestellt.

2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI). 5 g Salicylsäure-thioamid und 4 g Bromacetaldehyd wurden mit 10 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol und 5 Tropfen Piperidin 7 Std. auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Das vom Alkohol befreite Reaktionsgemisch wurde mit Kaliumhydrogencarbonatlösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und dann mit einem kräftigen, trockenen HCl-Strom behandelt, worauf sich bräunliche Kristalle abschieden. Diese wurden abgenutscht, mit Kaliumhydrogencarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und ausgeäthert. Nach dem Eindampfen der getrockneten ätherischen Lösung blieb ein brauner Rückstand, aus dem durch Sublimation im Vakuum (14 mm, 80°) 2,7 g (47% d. Th.) analysenreines 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI) in farblosen Kristallen vom Smp. 49—51° gewonnen wurden.

3,811 mg Subst. gaben 8,50 mg CO<sub>2</sub> und 1,39 mg H<sub>2</sub>O

4,320 mg Subst. gaben 0,312 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°, 737 mm)

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ONS Ber. C 60,99 H 3,98 N 7,90%

Gef. „ 60,87 „ 4,08 „ 8,05%

Kupfersalz des 2-(o-Oxyphenyl)-thiazols. In möglichst wenig Äthanol wurden 100 mg 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI) gelöst und nach Versetzen mit einer äthanolischen Lösung von 200 mg Kupferacetat  $\frac{1}{2}$  Std. im Wasserbad bei 50° erwärmt. Dann wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand im Wasser aufgeschlämmt und filtriert. Dies wurde noch zweimal wiederholt und der Rückstand anschliessend mit Äthanol gewaschen. Die zurückbleibenden grünlichen Kristalle zersetzen sich über 280°.

4,891 mg Subst. gaben 9,19 mg CO<sub>2</sub> und 1,38 mg H<sub>2</sub>O

4,822 mg Subst. gaben 0,277 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 744 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Cu Ber. C 51,97 H 2,91 N 6,74%

Gef. „ 51,28 „ 3,16 „ 6,49%

Kobaltsalz des 2-(o-Oxyphenyl)-thiazols. In 10 cm<sup>3</sup> Äthanol wurden 100 mg 2-(o-Oxyphenyl)-thiazol (XXVI) gelöst und mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von Kobaltacetat versetzt. Anschliessend wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Einengen der Lösung wurde filtriert und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die braungelben Kristalle zersetzen sich bei 180°.

4,679 mg Subst. gaben 8,33 mg CO<sub>2</sub> und 1,42 mg H<sub>2</sub>O

4,513 mg Subst. gaben 0,233 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 744 mm)

C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Co, 2 H<sub>2</sub>O Ber. C 48,32 H 3,61 N 6,26%

Gef. „ 48,58 „ 3,40 „ 5,85%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

### Zusammenfassung.

Es wurden einige *Schiff'sche Basen* mit o-Aminophenol und p-Chlor-o-aminophenol als Komponenten beschrieben und ihre tuberkulostatische Aktivität wurde ermittelt.

<sup>1)</sup> Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Über Einzelheiten siehe Diss. L. Müsli, Basel 1952.

## Curriculum vitae.

Am 17. Juni 1925 wurde ich, *Louis Jacques Müslin* aus Basel, in Basel als Sohn des Ludwig Müslin, Prokurist der vereinigten Schweizerischen Rheinsalinen, und seiner Gattin Martha geb. Pauli, wohnhaft in Basel, geboren.

In Basel besuchte ich vier Jahre die Primarschule, anschliessend fünf Jahre das Humanistische Gymnasium, dann drei Jahre das Kollegium in Schwyz, wo ich im Sommer 1944 die eidgenössische Maturitätsprüfung mit der Durchschnittsnote 5,6 bestand.

Im Wintersemester 1944 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mit dem Chemiestudium. Während sechs Semestern besuchte ich hier das anorganische Praktikum unter Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer und bestand im Sommersemester 1947 das anorganische Vorexamen. Im Wintersemester 1947/48 besuchte ich die Praktika für physikalische Chemie und Physik, begann im Sommersemester 1948 das organische Praktikum, das unter Leitung von Herrn Prof. Reichstein steht, und schloss es im Juni 1950 mit dem organischen Vorexamen ab.

Die Dissertation „Über tuberkulostatisch wirksame Metallkomplexbildner“ begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer im Sommer 1950.

Seit dem Herbst 1950 betätige ich mich als Unterrichtsassistent an der Anstalt für anorganische Chemie.

Die Examina in den Nebenfächern legte ich bei folgenden Herren Professoren ab:

Im November 1949 in physikalischer Chemie bei Herrn Prof. W. Kuhn, im Mai 1951 bei Herrn Prof. M. Reinhard in Mineralogie und im Januar 1952 in Physik bei Herrn Prof. P. Huber.

Während meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

M. Brenner, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, C. Grob, P. Huber, H. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, M. Reinhard, P. Ruggli, E. Schlittler, O. Schüepp, G. Senn, E. Sorkin, W. Vischer und R. Wizinger.

Allen diesen Herren danke ich bestens für ihre Bemühungen.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, für seine wertvollen Ratschläge und sein mir entgegengebrachtes Wohlwollen aussprechen.



